

**Butyrolacton derivativ s, process for production th r of and us therefor**

Patent Number: ☐ US4843093  
Publication date: 1989-06-27  
Inventor(s): NAGAI YOICHIRO (JP); NAKANO TAICHI (JP); OOMURA YUTAKA (JP)  
Applicant(s):: AJINOMOTO KK (JP)  
Requested Patent: ☐ JP63135378  
Application Number: US19870055324 19870529  
Priority Number(s): JP19860282775 19861127  
IPC Classification: A61K31/365 ; C07D307/20  
EC Classification: C07D307/32C  
Equivalents: JP2054233C, JP7088369B

---

**Abstract**

---

Butyrolactone derivatives having the formula  wherein R is a C4-C10 alkyl group, which have an appetite-regulating effect, a process for their production, and compositions containing them, are disclosed.

Data supplied from the esp@cenet database - I2

⑫ 公開特許公報(A)

昭63-135378

⑬ Int. Cl.<sup>4</sup>

C 07 D 307/32  
A 61 K 31/385

識別記号

ACN

庁内整理番号  
Q-7252-4C

⑭ 公開 昭和63年(1988)6月7日

審査請求 未請求 発明の数 3 (全6頁)

⑮ 発明の名称 プテロラクトン誘導体、その製造方法およびその用途

⑯ 特 願 昭61-282775

⑰ 出 願 昭61(1986)11月27日

特許法第30条第1項適用 昭和61年5月30日 社団法人有機合成化学協会主催の「昭和61年度有機合成化学協会関東支部栃木シンポジウム」において発表

⑱ 発 明 者 永 井 洋 一 郎 神奈川県大和市中央林間5-16-4  
⑱ 発 明 者 中 野 多 一 群馬県前橋市小屋原町1133-3  
⑱ 発 明 者 大 村 裕 福岡県福岡市東区香椎駅前2-16-17  
⑲ 出 願 人 味の素株式会社 東京都中央区京橋1丁目5番8号

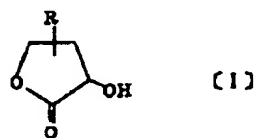
明 細 書

1. 発明の名称

プテロラクトン誘導体、その製造方法およびその用途

2. 特許請求の範囲

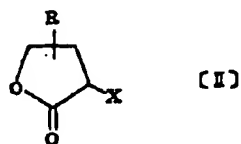
1. 一般式〔I〕



で示されるプテロラクトン誘導体。

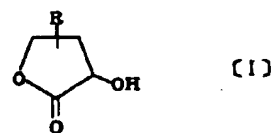
ただし、上記式中 R は炭素数 4～10 のアルキル基を表わす。

2. 一般式〔II〕



で示される α-ヘロゲノ-プテロラクトン誘導体

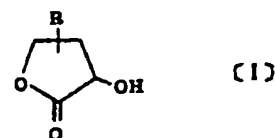
と炭酸塩とを反応させることを特徴とする一般式〔I〕



で示されるプテロラクトン誘導体の製造方法。

ただし、上記式中、R は炭素数 4～10 のアルキル基を、X はヘロゲン原子を、それぞれ表わす。

3. 一般式〔I〕



で示されるプテロラクトン誘導体を含有することを特徴とする食欲調節剤。

ただし、上記式中 R は炭素数 4～10 のアルキル基を表わす。

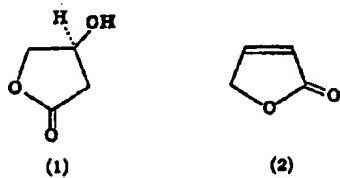
## 3. 発明の詳細な説明

## 産業上の利用分野

本発明は、食欲調節剤等の医薬として使用できる新規プロラクトン誘導体、その製造方法およびその用途に関する。

## 従来の技術

$\beta$ -ヒドロキシ- $\gamma$ -プロラクトン(1)および2-ブテン-4-オライド(2)は視床下部損



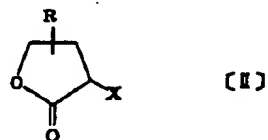
食中枢に働き食欲を抑制する満腹物質であることが最近明らかにされた(大村裕、有機合成化学、44、127、昭和61年参照。)。しかしながらこれらの化合物は活性が低く、脳内有効量の1000倍以上の量が投与されなければその効果が発現されない。

とを見出し、この発見に基づいて本発明を完成するに至った。

なお、上記式中Rはメチル、エチル、n-ブチル、i-ブチル、ヘキシル、オクチル、ノニル等炭素数4~10のアルキル基を表す。

特に、 $\alpha$ -ヒドロキシ- $\gamma$ -アルキル- $\gamma$ -プロラクトンが活性が高い点で好ましい。

前記本発明のプロラクトン誘導体を製造するには、例えば一般式(II)



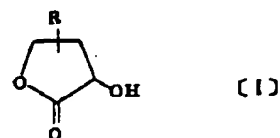
で示される $\alpha$ -ハロゲン- $\gamma$ -プロラクトン誘導体と炭酸塩とを反応させるとよい。ただし、上記式中Xは塩素原子、臭素原子等ハロゲン原子を表わし、一方、Rは前記同様の意義を有する。炭酸塩、例えば炭酸カリウム、炭酸ナトリウムは水溶液で使用し、反応させることができる。

## 発明が解決しようとする問題点

肥満患者は心筋梗塞、糖尿病、腎臓病に発展する。肥満患者の食欲を抑制することは高血圧の低下、内分泌系の改善、血中コレステロール、遊離脂肪酸、電解質等の改善につながるの上肥成人病を防止する上で極めて重要である。一方、食欲不振を防止するための食欲増進剤も重要である。このような食欲を調節するための薬剤でしかも高活性を示すものの開発が望まれている。

## 問題点を解決するための手段

本発明者らは、安全でかつ少量の投与量で食欲を調節し、又は改善できる薬剤の開発を目的とし鋭意研究した結果、一般式(I)



で示される新規プロラクトン誘導体の合成に成功し、かつこの化合物が前記目的を達成できるこ

反応溶液より目的物質を単離精製するには特に困難はなくそれ自体公知の単離、精製手段を利用すればよい。

本発明のプロラクトン誘導体を含む食欲調節剤は、例えばヒトおよびその他の哺乳動物の肥満の予防、改善、治療剤として使用することができる。即ち、本発明の食欲調節剤はヒトを包含する食欲を改善すべき哺乳動物を治療、改善する食欲調節剤あるいはその予防剤として有用であり、経口投与として錠剤、カプセル剤またはエリキシル剤のような調剤でまたは非経口投与として無菌溶液剤または懸濁液剤で処方することによって食欲を改善させるために利用することができる。

本発明に使用する有効成分であるプロラクトン誘導体は、かかる治療を必要とする患者(動物およびヒト)に対して患者当り0.2~500mgの用量範囲で一般的に数回に分けて従って1日当り1~2000mgの全日用量で投与することができる。使用量は病気の重さ、患者の体重および当薬者が認める他の因子によって変化する。

本発明に使用するブチロラクトン誘導体またはその混合物(約0.2~500mg)は生理学的に認められるベヒクル、担体、賦形剤、結合剤、防合剤、防腐剤、安定剤、味剤などとともに一般に認められた製剤実施に要求される単位用量形態で混和される。これらの組成物または製剤における活性物質の量は指示された範囲の適当な用量が得られるようにする。

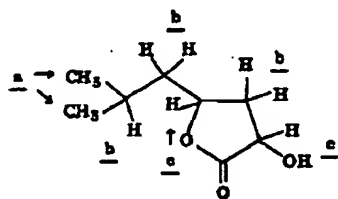
錠剤、カプセル剤などに混和することができる具体的な薬剤は次に示すものである;トラガント、アラビガム、コーンスターチまたはゼラチンのような結合剤;微晶性セルロースのような賦形剤;コーンスターチ、前ゼラチン化デンプン、アルギン酸などのような膨化剤;ステアリン酸マグネシウムのような潤滑剤;シロ糖、乳糖またはサッカリンのような甘味剤;ペパーミント、アカモノ油またはチェリーのような香味剤、調剤単位形態がカプセルである場合には上記のタイプの材料にさらに油脂のような液状担体を含み得ることができ、種々の他の材料は被覆剤としてまたは調剤単

$\alpha$ -クロロ- $\gamma$ -イソブチル- $\gamma$ -ブチロラクトン 1.77g (10 mmol)、および2N炭酸カリウム水溶液12mlを収め反応温度を80℃に保ちながら、40時間撹拌した。

次いで、反応混合物を室温に戻した後、12N塩酸10ml中へ注ぎ撹拌後、静置した。この溶液から生成物のエーテル抽出を行ない、無水硫酸ナトリウムにより乾燥し、減圧により $\alpha$ -ヒドロキシ- $\gamma$ -イソブチル- $\gamma$ -ブチロラクトン(収率99%)を得た。

沸点: 119~120℃/3 mmHg

プロトンNMRスペクトル( $CCl_4$ )



位の物理的形態を別な方法で変化させるために存在させることができる。例えば錠剤はシュラック、砂糖またはその両方で被覆することができる。シロップまたはエリキシルは活性化合物、甘味剤としてシロ糖、防腐剤としてメチルおよびプロピルパラベン、色素およびチェリーまたはオレンジ香味のような香味剤を含有することができる。

注射のための無菌組成物は注射用水のようなベヒクル中の活性物質、ゴマ油、ヤシ油、落花生油、綿実油などのような天然産出植物油またはエチルオレートなどのような合成脂肪ベヒクルを溶解または懸濁させる通常の製剤実施に従って処方することができる。緩衝剤、防腐剤、酸化防止剤などが必要に応じて結合することができる。

#### 実施例

以下、実施例及び試験例により本発明を詳細に説明する。

#### 実施例1 $\alpha$ -ヒドロキシ- $\gamma$ -イソブチル- $\gamma$ -ブチロラクトンの製造

冷却管を備えた50mlナス型フラスコに撹拌子、

a : 0.94 ppm (d, J=6.6Hz)

b : 1.25~2.85 ppm (m, 5H)

c : 4.16~4.98 ppm (m, 3H)

赤外吸収スペクトル(液セル,  $CCl_4$ ): ( $cm^{-1}$ )

3435, 2955, 2930, 2875, 1785, 1470,

1455, 1385, 1370, 1335, 1250, 1193,

1130, 955, 860, 810, 725,

#### 元素分析

実測値 C 60.03%, H 8.91%

$C_8H_{14}O_3$ としての計算値 C 60.74%, H 8.92%

#### 実施例2 $\alpha$ -ヒドロキシ- $\gamma$ -ブチル- $\gamma$ -ブチロラクトンの製造

冷却管を備えた50mlナス型フラスコに撹拌子、

$\alpha$ -クロロ- $\gamma$ -ブチル- $\gamma$ -ブチロラクトン

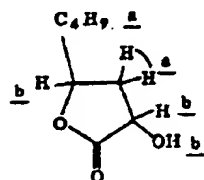
2.65g (15 mmol)、および2N炭酸カリウム水溶液17mlを収め反応温度を80℃に保ちながら32時間撹拌した。

次いで反応混合物を室温に戻した後、12N塩

液 10 ml 中へ注ぎ攪拌した。この溶液から生成物のエーテル抽出を行ない、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮により  $\alpha$ -ヒドロキシ- $\gamma$ -ブチラクトン (収率 97%) を得た。

沸点: 98~99°C / 1.5 mmHg

プロトン NMR スペクトル ( $\text{CCl}_4$ )

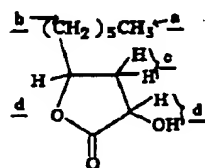


a: 0.83~3.0 ppm (m, 11H)

b: 3.9 ~ 4.67 ppm (m, 3H)

赤外吸収スペクトル (KBr): ( $\text{cm}^{-1}$ )

3420, 2955, 2935, 2875, 1770, 1460,  
1380, 1330, 1200, 1140, 1055, 960,  
910.



a: 0.88 ppm (t, J=5, 3H)

b: 1.1 ~ 1.77 ppm (m, 10H)

c: 1.9 ~ 3.0 ppm (m, 2H)

d: 3.87~4.83 ppm (m, 3H)

赤外吸収スペクトル (KBr): ( $\text{cm}^{-1}$ )

3400, 2955, 2935, 2850, 1770, 1460,  
1380, 1195, 1123, 995, 955, 900,  
800, 725.

元素分析値 (%)

実測値 C 64.07%, H 9.7%

$\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}_3$  としての  
計算値 C 64.49%, H 9.74%

元素分析値 (%)

実測値 C 61.32%, H 9.27%

$\text{C}_8\text{H}_{14}\text{O}_3$  としての  
計算値 C 60.74%, H 8.92%

### 実施例3 $\alpha$ -ヒドロキシ- $\gamma$ -ヘキシル- $\gamma$ -ブチラクトンの製造

冷却管を備えた 50 ml ナス型フラスコに撹拌子、 $\alpha$ -クロロ- $\gamma$ -ヘキシル- $\gamma$ -ブチラクトン 3.0 g (15 mmol) および 2 N 炭酸カリウム水溶液 (17 ml) を収め、反応温度を 80°C に保ちながら 40 時間撹拌した。次いで、反応混合物を室温に戻した後、12 N 塩酸 10 ml 中へ注ぎ、撹拌後静置した。この溶液から生成物のエーテル抽出を行ない無水硫酸ナトリウムによる乾燥を経て濃縮後  $\alpha$ -ヒドロキシ- $\gamma$ -ヘキシル- $\gamma$ -ブチラクトン (収率: 91%) を得た。

沸点: 121°C / 1.5 mmHg

プロトン NMR スペクトル ( $\text{CCl}_4$ )

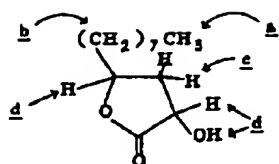
### 実施例5 $\alpha$ -ヒドロキシ- $\gamma$ -オクタール- $\gamma$ -ブチラクトンの製造

冷却管を備えた 50 ml ナス型フラスコに撹拌子、 $\alpha$ -クロロ- $\gamma$ -オクタール- $\gamma$ -ブチラクトン 3.5 g (15 mmol) および 2 N 炭酸カリウム水溶液 (20 ml) を収め、反応温度を 80°C に保ちながら、40 時間撹拌した。次いで反応混合物を室温に戻した後、12 N 塩酸 (10 ml) 中へ注ぎ、撹拌後静置した。

この溶液から生成物のエーテル抽出を行ない無水硫酸ナトリウムによる乾燥を経て濃縮後蒸留を行ない  $\alpha$ -ヒドロキシ- $\gamma$ -オクタール- $\gamma$ -ブチラクトン 2.51 g (収率: 78%) を得た。

沸点: 132~135°C / 0.5 mmHg

$^1\text{H}$ -NMR スペクトル ( $\text{CCl}_4$ )



a : 0.9 ppm (t, 3H)

b : 1.13~1.92 ppm (m, 14H)

c : 2.1~2.9 ppm (m, 2H)

d : 4.0~4.8 ppm (m, 3H)

赤外吸収スペクトル (KBr sandwich) :

3400, 2955, 2940, 2858, 1770, 1460

1195, 1123, 995, 955, 800, 720,  $\text{cm}^{-1}$ 

## 実施例6 食欲調節剤飼試験

## 〔方法〕

ウィスター系雄ラットを人工光08:00-20:00時間飼育した。

ラットは飼料と水は毎日19:00-20:00の間与えられなかった。この間飼料、水および体重を測定した。

20:00-22:00の2時間、20:00-08:00の12時間、20:00-19:00の23時間の飼料摂取した場合について測定した。

試料の投与は0.15M NaClに溶解、pH値約7.4で19:00-20:00の間に実施し、重炭酸ソーダで水溶液のpH値を調節した。値は $\bar{x}$  (平均+SD)で表示した。

結果を次表に示した。

飼料摂取量

試料	投与量	動物数 (n)	摂取時間	投与前	投与日	投与後
実施例3	(100mg/kg, ip)	10	2000-2200	4.3±1.3	2.1±1.3 ↓81%	4.2±1.2
			2000-0800	21.6±2.7	12.3±5.8 ↓43%	19.2±2.9
			2000-1900	23.5±2.2	15.6±5.7 ↓34%	23.8±2.5
	(75mg/kg, ip)	(5)	2000-2200	3.0±0.9	1.5±0.9 ↓50%	3.4±0.9
			2000-0800	21.3±2.7	14.3±1.8 ↓33%	18.3±3.2
			2000-1900	23.8±2.6	17.7±2.5 ↓26%	21.7±3.3
	(50mg/kg, ip)	(5)	2000-2200	3.6±1.3	2.2±1.6 ↓39%	4.0±0.8
			2000-0800	22.0±1.5	19.1±2.0 ↓13%	22.5±2.3
			2000-1900	24.5±1.5	22.1±2.4 ↓10%	24.7±2.4
実施例2	(100mg/kg, ip)	(6)	2000-2200	5.6±2.0	4.2±2.3	5.2±3.0
			2000-0800	21.2±2.9	20.1±2.5	21.2±4.3
			2000-1900	23.3±3.1	23.4±3.5	24.5±4.1
実施例1	(100mg/kg, ip)	10	2000-2200	4.1±1.3	4.6±1.3	—
			2000-0800	23.1±2.2	22.6±2.3	—
			2000-1900	25.3±1.5	25.1±2.2	—
実施例4	100mg/kg	(3)	2000-0800	22.6±1.5	9.7±9.2 ↓57%	—
"	75mg/kg	(3)		23.2±4.7	16.5±2.6 ↓29%	—
"	50mg/kg	(3)		24.0±3.1	18.5±2.3 ↓22%	—
"	25mg/kg	(3)		23.1±2.3	23.7±1.2	—

発明の効果

以上から明らかな如く、本発明のフチロフラクトン誘導体は食欲調節剤等の医薬として有効であり、また食欲調節剤として期待でき、本発明は医薬産業上極めて有用である。

特許出願人 味の素株式会社